Separatabdruck aus Zentralblatt für Physiologie, Bd. XXIV, Nr. 6.

[1910]

10

ROYAL COLLEGE OF SURGEONS OF ENGLAND
26 OCT 11
LIBRARY

(Aus dem Laboratorium für experimentelle Pathologie der University of Pensylvania, Philadelphia.)

Weitere Untersuchungen über die künstliche Erzeugung der mütterlichen Placenta und über die Mechanik des sexuellen Zyklus des weiblichen Säugetierorganismus.

Von **Leo Loeb.**

In früheren Mitteilungen[1]) veröffentlichte ich die Bedingungen, unter denen es möglich ist, experimentell beliebig viele mütterliche Placenten beim Meerschweinchen und Kaninchen zu erzeugen, sowie Angaben über die Funktionen des Corpus luteum. Bei der Entstehung der mütterlichen Placenta handelte es sich um das Zusammenwirken von 3 Bedingungen: *a)* Mechanische Faktoren; *b)* Funktion des Corpus luteum: *c)* Individuell verschiedene Charaktere der Körperflüssigkeit.

Es war auf diese Weise möglich, an die Stelle der bisherigen Kriterien der Funktion des Corpus luteum, die im wesentlichen darin bestanden, daß man den Einfluß der Exstirpation der Corpora lutea auf den Verlauf der Schwangerschaft oder auf das Volumen des Uterus untersuchte, ein viel sicheres objektives Prüfungsmittel zu setzen, nämlich die Entwicklung von mütterlichen Placenten und ganz allgemein von Zellwucherungen in der uterinen Mucosa. Hierbei schaltete ich die Wirkung des Eies dadurch aus, daß ich die Tuben bald nach der Ovulation unterband.

Während bekanntlich L. Fraenkel dem Corpus luteum die Funktion zugeschrieben hatte, die uterine Mucosa für die Einbettung des Eies dadurch vorzubereiten, daß es eine Hyperämie und Auflockerung der Schleimhaut herbeiführe, und während dieser Autor annahm, daß das Corpus luteum die Menstruation und andere sexuelle Funktionen ermögliche, ergab sich aus meinen Untersuchungen mit Sicherheit, daß das Corpus luteum bei der Bildung der mütterlichen Placenta beteiligt ist.

[1]) In betreff meiner früheren Ergebnisse vgl. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. path. Anat. 1907, XVIII, Nr. 14; Zentralbl. f. Physiol. 1908, XXII, Nr. 16 u. 1909, XXIII, Nr. 3; Arch. f. Entwicklungsmech., Januar 1909, XXVII u. XXVII, Heft 3; Journ. Amer. Med. Assoc. 1908, Vol. L, p. 1897 u. 1909, Vol. LIII, p. 1471.

Mittels dieser Methode war es fernerhin möglich, eine quantitative Untersuchung der Funktion des Corpus luteum anzubahnen und zu unterscheiden zwischen denjenigen Prozessen, die durch die Funktion des Corpus luteum in Verbindung mit den gewöhnlichen vitalen Tätigkeiten der uterinen Schleimhaut bewirkt wurden und der 2. Klasse von Vorgängen, bei denen ein Zusammenwirken der Funktion des Corpus luteum mit mechanischen Faktoren nötig war. Ich wies nach, daß die amitotischen Verwucherungen in dem Schleimhautepithel des Kaninchens und ebenso die prädecidualen Mitosen in dem Bindegewebe des Meerschweinchenuterus Beispiele der ersten Art darstellen, während die eigentliche Bildung der mütterlichen Placenta ein Zusammenwirken der Corpus luteum-Funktion und besonderer mechanischer Faktoren erforderte.

Die Ansicht von Halban, daß das Ei in spezifizierter Weise die Bildung der mütterlichen Placenta anrege, stellte sich als unzutreffend heraus; mechanische Faktoren verschiedener Art können die Wirkung des Eies ersetzen, aber nur falls das Corpus luteum funktioniert.

Im folgenden sollen nun einige weitere Ergebnisse meiner fortgesetzten Untersuchungen mitgeteilt werden.

1. Bisher war es unmöglich gewesen, den exakten Beweis zu liefern, daß die Funktion des Corpus luteum auf einer „inneren Sekretion" beruht, da sich gewöhnlich in den transplantierten Ovarien Corpora lutea nicht bilden. Bisher konnte also nervöse Beeinflussung der uterinen Schleimhaut nicht ausgeschlossen werden. Ich zeigte nun früher, daß es möglich ist, auch in dem transplantierten Uterus mütterliche Placenten zu erzeugen; aber da dies nur gelang, falls der Uterus zu einer Zeit transplantiert wurde, wo das Corpus luteum schon funktioniert hatte, so beweisen diese Versuche eigentlich nur, daß in dem bereits durch die Corpus luteum-Funktion sensibilisierten Organ die mütterliche Placenta sich bilden kann ohne Mitwirkung von außen zugeführten nervösen Einwirkungen. Seitdem wies ich nun weiterhin nach, daß auch nach der Transplantation des Uterus die Funktion des Corpus luteum die Bildung der mütterlichen Placenta beeinflußt; es werden nämlich nach Verlust der Corpora lutea auch in dem transplantierten Organ die Placenten kleiner, als wenn die Corpora lutea nach der Transplantation des Uterus noch zu funktionieren fortfahren. Und hiermit war zum erstenmal mit Sicherheit der Nachweis geführt, daß das Corpus luteum eine Substanz bereitet, die durch die zirkulierenden Körperflüssigkeiten dem Bindegewebe der uterinen Schleimhaut zugeführt wird, sich mit diesem in spezifischer Weise bindet, und daß dann in dieser chemisch sensibilisierten Schleimhaut durch mechanische Reize die mütterliche Placentabildung bewirkt wird.

Nebenbei möge hier bemerkt werden, daß ich schon vor längerer Zeit durch besondere Versuche festgestellt habe, daß auch die obenerwähnten prädecidualen Schleimhautwucherungen nach Exstirpation der Ovarien beim Meerschweinchen unterbleiben. Meine früheren

Versuche, die gezeigt hatten, daß nach Exstirpation der Ovarien oder der Corpora lutea mechanische Reize placentare Zellwucherungen nicht mehr hervorrufen, hatten eigentlich diese Versuche unnötig gemacht[1]).

2. Während es also jetzt als feststehend betrachtet werden kann, daß zur Erzeugung der mütterlichen Placenta ein Zusammenwirken einer von dem Corpus luteum gelieferten Substanz mit mechanischen Reizen nötig ist, und daß eine Funktion des Corpus luteum in der Produktion einer Substanz besteht, die durch die zirkulierenden Körperflüssigkeiten dem Uterus zugeführt wird, zeigte sich in weiteren Versuchen, daß diese Funktion des Corpus luteum an das Leben der Luteinzellen gebunden ist, und daß häufig wiederholte subkutane Injektion von frischer Corpus luteum-Substanz des Meerschweinchens in andere Meerschweinchen, die in der für die Entwicklung der Placenta geeigneten Periode des Sexualzyklus sich befanden, und denen kurz vorher die Ovarien exstirpiert worden waren, diese Funktion der lebenden Corpus luteum-Zellen nicht ersetzen können, auch wenn gleichzeitig mit der Injektion der Corpus luteum-Substanz die nötigen mechanischen Reize zur Wirkung kamen. In gleichzeitig mit diesen ausgeführten Parallelversuchen, in denen Herr Dr. Robert Frank in New-York andere Meerschweinchen mit dem Extrakt des Corpus luteum des Schweines injizierte, wurde dasselbe gänzlich negative Resultat erzielt.

Ich glaube, daß wir aus diesen Ergebnissen den Schluß ziehen müssen, daß die betreffende Substanz wahrscheinlich kontinuierlich in geringer Menge von dem Corpus luteum ausgeschieden wird und sodann bald aus den zirkulierenden Körperflüssigkeiten verschwindet, ohne sich in dem Corpus luteum oder wahrscheinlich auch in dem Blute in größerer Menge zu sammeln.

3. Während ich früher tiefe Einschnitte in den Uterus als mechanische Reize benutzte, fand ich weiterhin, daß es möglich ist, die Wirkung des Eies dadurch nachzuahmen, daß man in das Lumen des Uterus Fremdkörper, z. B. ganz dünne kapillare Glasröhrchen einführt. Im Verlauf der nächsten 6 Tage verwandelt sich dann die ganze uterine Schleimhaut in eine mächtige Lage von mütterlicher Placenta und der Uterus nimmt um das vielfache seines Volumens an Umfang zu.

Ähnlich, wie das Ei an der Stelle, wo es in die Schleimhaut eindringt, das Epithel zerstört, so werden auch unter dem Einfluß des Glases oder anderer Fremdkörper sehr bald Teile des uterinen Epithels nekrotisch und im direkten Kontakt mit dem Fremdkörper, sowie auch unter dem benachbarten, erhaltenen Epithelbelag findet die Zellwucherung statt. Es ist daher leicht, die Wirkung des Eies durch indifferente Fremdkörper nachzuahmen.

---

[1]) Über die Kurve, die die quantitativen Verhältnisse bei der chemischen Sensibilisierung der uterinen Mucosa angibt, vgl. meine früheren Mitteilungen. Nahe dem Optimalpunkt dieser Sensibilisierung zeigt die uterine Mucosa ausgesprochene prädeciduale Veränderungen, siehe auch Arch. f. Entwicklungsmech. 1909, XXVII, Heft 3.

4. Meine weiteren Untersuchungen bestätigten meine früheren Befunde und es ergab sich, daß Exstirpation der Corpora lutea innerhalb der ersten 7 Tage nach der Ovulation die nächste Ovulation beschleunigt, ganz unabhängig davon, ob eine Schwangerschaft besteht oder nicht.

Während gewöhnlich beim Meerschweinchen spontan eine Ovulation 18 bis 24 Tage nach der vorhergehenden Ovulation stattfindet, falls eine Kopulation mit einem Männchen verhindert wird, findet in der Mehrzahl der Fälle nach Exstirpation der Corpora lutea die nächste Ovulation, ebenfalls ohne Anwesenheit eines Männchens 12 bis 17 Tage nach der vorhergehenden Ovulation statt. Das Corpus luteum hat also eine 2. Funktion, nämlich die, eine neue Ovulation zu verhindern, ganz unabhängig davon, ob eine Schwangerschaft besteht oder nicht. In anderer Weise ausgedrückt, das Corpus luteum hat die Funktion, die Periode, die zwischen 2 Ovulationen liegt, zu verlängern, also den sexuellen Zyklus zeitlich zu beeinflussen. In der Literatur finde ich die Angabe, daß Prénant die Vermutung aussprach, daß das Corpus luteum eine neue Follikelruptur verhindere. Meine Untersuchungen erbringen den experimentellen Beweis dafür, daß das Corpus luteum ganz allgemein die Amplitude des sexuellen Zyklus verlängert.

5. In den Fällen, in denen ich die Corpora lutea beim Meerschweinchen 2 bis 3 Tage nach der Kopulation exstirpierte, kam eine Schwangerschaft nicht zustande; falls ich aber die Corpora lutea 6 oder 7 Tage nach der Kopulation exstirpierte, war 3 Wochen nach der Kopulation eine normale Schwangerschaft vorhanden. Diese Ergebnisse stimmen mit den Befunden anderer Autoren beim Kaninchen überein; doch ist hierbei von jetzt an die Tatsache zu berücksichtigen, daß sich sehr bald nach Exstirpation der Corpora lutea auch in der Schwangerschaft neue Corpora lutea bilden; dies ist wenigstens beim Meerschweinchen der Fall. Beim Kaninchen wäre dies noch besonders zu untersuchen.

Von besonderem Interesse ist die Tatsache, daß die 6 Tage nach der Kopulation vorgenommene Exstirpation der Corpora lutea die Größe der mütterlichen Placenta beträchtlich herabsetzt, und daß dennoch die Schwangerschaft (wenigstens zeitweise) einen normalen Verlauf nimmt. Auch hier scheint ein Reservevorrat von formativen Kräften vorhanden zu sein, der unter normalen Verhältnissen nicht verbraucht wird.

6. Wir können uns auf Grund dieser Tatsachen folgende Vorstellungen von den Regulationen machen, auf denen der sexuelle Zyklus im Säugetierorganismus beruht: Zur Zeit der Follikelruptur zeigt die Granulosa fast aller Ovarialfollikel, auch kleiner Follikel, Degenerationserscheinungen, die im Falle der größeren Follikel sehr markant sind und zur völligen Atresie führen, während die jungen Follikel sich erholen und ihr Wachstum fortsetzen; nach etwa 12 bis 17 Tagen hat eine gewisse Zahl von Follikeln ihre volle Größe erreicht, und sobald dieses Stadium erreicht ist, setzt nun wieder in dem einen nach dem anderen die Degeneration der Granulosa

und Atresie ein. Einige Follikel, in denen die Granulosadegeneration unterblieb, würden jedoch jetzt springen, falls nicht zur Zeit der vorhergehenden Ovulation aus den gesprungenen Follikeln sich Corpora lutea gebildet hätten (hauptsächlich durch Umwandlung der Granulosazellen in Luteinzellen, aber wahrscheinlich auch unter Beteiligung der Theca interna).

Solange nun diese Corpora lutea funktionieren, hindern sie eine neue Follikelruptur. Etwa 18 bis 22 Tage nach der vorhergehenden Ovulation setzt aber eine spontane Degeneration der Corpora lutea ein und nun springen neue Follikel, meist auch ohne Anwesenheit eines Männchens.

Zur Zeit des Höhepunktes der Entwicklung der Follikel, der mit der beginnenden Degeneration der Corpora lutea zusammenfällt, finden nun in dem Ovarium Vorgänge statt, die das Weibchen der Kopulation zugänglich machen. Nach Marshall und Jolly[1]) sollen diese letztgenannten Prozesse auf einer inneren Sekretion gewisser Teile des Ovariums beruhen. Gewöhnlich findet dann die Ruptur der Follikel 6 bis 10 Stunden nach der Kopulation statt; aber auch falls keine Kopulation stattfand, tritt doch zu dieser Zeit oder einige Tage später eine spontane Follikelruptur beim Meerschweinchen in der großen Mehrzahl der Fälle ein.

Während nun das Corpus luteum in der 2. Periode seines Lebens die Funktion einer Verhinderung der Ovulation ausübt, hat es in der ersten Periode die Funktion eine Substanz an die zirkulierenden Körperflüssigkeiten abzugeben, welche 1. in Verbindung mit den gewöhnlichen vitalen Prozessen der Schleimhaut die prädeciduale Zellwucherung der Schleimhaut herbeiführt und 2. in Verbindung mit mechanischen Faktoren (Fremdkörperwirkung, Einschnitte in den Uterus, Wirkung des Eies), die Bildung der mütterlichen Placenta bewirkt.

Diese letztere Funktion des Corpus luteum tritt nun in Kraft, falls Schwangerschaft eintritt; aber auch ohne Schwangerschaft kann, wie ich zeigte, diese Funktion in Tätigkeit treten.

Falls nun Schwangerschaft eintritt, wird ein neuer Faktor eingefügt, der bewirkt, daß das Corpus luteum lange Zeit am Leben bleibt, nämlich während des Verlaufes der Schwangerschaft. Da wir sahen, daß das Corpus luteum die Bildung der mütterlichen Placenta bedingt, aber umgekehrt das Corpus luteum von der Existenz der mütterlichen Placenta unabhängig ist, so dürfte wohl das Wachstum des Embryos direkt oder indirekt das Leben des Corpus luteum verlängern, eine Frage, die ich schon seit längerer Zeit experimentell zu entscheiden beabsichtigte. Nach der Geburt degeneriert sodann das Corpus luteum und nun kann wieder eine neue Ovulation stattfinden. Auch diese Ovulation ist nicht an eine vorhergehende Kopulation gebunden.

[1]) T. H. A. Marshall and W. N. Jolly. Proceet. R. Soc. London Lect. B. 1905, LXXVI.

K. k. Hofbuchdruckerei Carl Fromme in Wien.